Aus dem Pharmakologischen Institut der Hansischen Universität
im Universitäts-Krankenhaus Hamburg-Eppendorf
Direktor: Prof. Dr. K e e s e r

# Zur Frage der Wirksamkeit des Theophyllins auf die Gefäße

DISSERTATION
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin
der Medizinischen Fakultät
der Hansischen Universität Hamburg

vorgelegt von

HANS HOCKE
Zahnarzt

Hamburg 1939

1. Berichterstatter: Dozent Dr. med. habil. H. A. Oelkers

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Keeser

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Hamburgischen Universität

---

DRUCK VON A. PREILIPPER, HAMBURG 11

MEINER MUTTER!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548128_0021

Die drei Purinderivate Koffein, Theobromin und Theophyllin werden nicht nur als Diuretica, sondern auch als gefäßerweiternde Mittel — insbesondere der Coronargefäße — therapeutisch gebraucht.

Theophyllin ist ein Dimethylxanthin; es ist zuerst von *Kossel* (1888) aus den Rückständen der Koffeindarstellung aus Tee erhalten worden; synthetisch wurde es zuerst von *Fischer* und *Ach* hergestellt. Es bildet weiße, kristallinische Tafeln oder Nadeln und kristallisiert mit 1 Mol $H_2 0$. Es ist bei 15 Grad in 226 Teilen, bei 37 Grad in 75 Teilen $H_2 O$ löslich. In kaltem Alkohol und Äther ist es sehr schwer löslich und auch schwer löslich in Chloroform. Es ist leicht löslich in Ammoniak und Natronlauge und kommt als Theocin in den Handel.

Um die periphere Wirkung der Methylxantine auf die Gefäße näher zu erforschen, sind mehrmals Durchleitungsversuche an ausgeschnittenen Organen angestellt worden. Die meisten Untersuchungen wurden an Nieren ausgeführt; sie ergaben keine übereinstimmenden Resultate.

Wir entschlossen uns daher, Untersuchungen über die peripheren Wirkungen von Theophyllinpräparaten auf die Gefäße anzustellen. Als Testobjekt wählten wir das isolierte Kaninchenohr nach *Krakow*, das sich bei früheren Untersuchungen im Institut gut bewährt hatte (vgl. *Harnasch:* Inaugural-Dissertation Hamburg 1938).

Bei der Herstellung isolierter Gefäßpräparate handelt es sich im allgemeinen darum, ein umgrenztes Gefäßgebiet (in unserem Fall das Kaninchenohr) mit Arterien, Arteriolen, Kapillaren und Venen vom übrigen Organismus zu isolieren und dann auf dem Durchströmungswege die Gefäßverengerung oder Gefäßerweiterung der zu untersuchenden Substanzen zu beobachten.

## Methodik.

Diese Technik der Untersuchungsmethode von *Bissemski* und *Rischbieter (Bissemski:* Zur Untersuchungsmethodik der gefäßkontrahierenden und gefäßerweiternden Substanzen. Wratsch 1912 Nr. 8) wurde von uns etwas modifiziert.

Bekanntlich ist das allgemeine Prinzip der Gefäßpräparate das, eine Kanüle in die Hauptarterie eines Gefäßgebietes einzuführen, durch diese die zu prüfenden Stoffe, die sich in Ringerlösung befinden, einfließen zu lassen und aus dem Zu- oder Abnehmen der Zahl der Tropfen, die aus der Hauptvene abfließen, einen Schluß auf die Wirksamkeit der durchspülenden Substanz zu ziehen. Die Vorzüge des von *Bissemski* empfohlenen Kaninchenohres sind vor allem die Möglichkeit, auf einfache Weise ein Gefäßpräparat vom Warmblüter zu bekommen, welches einer einfachen Apparatur bedarf, relativ längere Zeit in seiner Empfindlichkeit konstant ist, und, obwohl es vom Warmblüter stammt, doch bei

Zimmertemperatur benutzt werden kann (*Rischbieter:* Das isolierte Kaninchenohr als überlebendes Gefäßpräparat zur Prüfung von Gefäßmitteln. Zeitschrift für die gesamte experimentelle Medizin 1, 355, 1913). Ein großer Vorteil liegt darin, daß das Präparat selbst bei längerer Durchströmung wenig Neigung zu Ödembildung zeigt.

Einem durch Verbluten getöteten Kaninchen werden die Ohren am Ansatz der Muskulatur abgeschnitten. Dann sucht man die Arteria auricularis posterior, die unter der Vena auricularis posterior und medial vom Nervus auricularis major verläuft, auf, präpariert dieselbe dann 1 cm weit frei und führt eine abgeschliffene Rekordkanüle (Nr. 16) ein. Man erkennt die Arterie leicht an dem dünnen Faden Blut, den sie meist enthält und an der verhältnismäßig dicken Wandung. Bei größeren Ohren hat sie die Stärke einer dicken Stecknadel. Da bei dieser Größe das Einführen der Kanüle leicht ist, bei kleinen Ohren jedoch recht schwierig, ist es ratsam, nur große Ohren für die Untersuchungen zu verwenden, zumal sie außerdem den Vorteil eines ausgedehnteren Gefäßnetzes besitzen.

Die Einführung der Kanüle ist vorteilhafter, wenn die Arterie noch etwas Blut enthält, weil man dann das angeschnittene Lumen besser erkennt.

Das in jeder Kanüle befindliche Drähtchen dient bei Einführung der Kanüle in die Arterie als gutes Hilfsmittel. Nachdem die Arterie ein genügendes Stück freipräpariert ist, faßt man sie am Stumpf mit einer feinen Pinzette und führt das dünne Drähtchen ein; dann wird die Kanüle darüber geschoben, eingebunden und das Drähtchen wieder herausgezogen. *Rischbieter* erweitert die Präparation dadurch, daß er außer der Arterienkanüle noch Venenkanülen einbindet, was am Tier selbst geschieht, während er die Arterienkanüle dann am abgeschnittenen Ohr einführt. Dadurch soll vermieden werden, daß bei längerem Gebrauch die eine oder andere Venenöffnung zutrocknet oder durch das umliegende quellende Gewebe verschlossen wird. Dadurch würde sich die Tropfenzahl im Laufe des Versuches ändern.

Wir verzichteten bei unseren Versuchen auf das Einführen von Kanülen in die Ohrvenen, sondern schnitten die Venen schräg ab und erlebten mit dieser Methode keine Ausflußhemmungen.

Alsdann durchspült man das Ohr mit Hilfe einer Spritze mit Ringerlösung so lange, bis der Strahl, der aus der Vene ausfließt, klar ist. Dann befestigt man das Ohr auf einem Korkbrett, auf dem sich eine Glasplatte befindet; der abgeschnittene Teil des Ohres muß auf der Glasplatte liegen. An der untersten Ecke der Glasplatte befindet sich eine fein ausgezogene Abtropfspitze. Die aus den Venen austretende Flüssigkeit sammelt sich auf der Glasplatte und tropft von der Spitze ab.

Die Arterienkanüle wird mit Hilfe eines kleinen Gummischlauches mit der Durchströmungsapparatur verbunden, die aus drei Mariotteschen Flaschen besteht; die eine der drei Flaschen enthält Ringerlösung, die beiden anderen Ringerlösung und die je zu untersuchende Substanz. Durch ein Hahnsystem kann jede Flasche mit der Kanüle im Gefäßpräparat verbunden werden. Den notwendigen Druck, der die Flüssigkeit durch die Gefäße leiten soll, erreichten wir mit Hilfe einer Flasche von großem Querschnitt nach dem üblichen Prinzip des Falldruckes einer Wassersäule.

Während der Versuche müssen etliche Bedingungen streng eingehalten werden, da jede Abweichung das Versuchsergebnis gefälscht hätte.

Die Tropfenzahl ist abhängig von der Weite der Gefäße und dem Druck, unter dem die Ringerlösung einströmt. Die Weite der Gefäße aber wird wesentlich mitbedingt durch die Temperatur der umgebenden Luft und der Ringerlösung. Es müssen also sämtliche Versuche bei Zimmertemperatur angestellt werden. Die geringen Tagesschwankungen derselben verändern die Tropfenzahl nur unwesentlich. Sollten jedoch größere Schwankungen vorkommen, so läßt sich durch Veränderung des Druckes leicht eine bestimmte Tropfenzahl einhalten. Die Druckregelung bildet eine weitere Fehlermöglichkeit. Bei längerer Durchströmung einer Flüssigkeit aus einer Mariotteschen Flasche sinkt selbstverständlich der Wasserspiegel derselben im Vergleich zu den übrigen Flaschen. Der entstandene Unterschied bei der Umschaltung von einer Vorratsflasche auf die andere muß berücksichtigt werden, da Versuche ergaben, daß schon geringe Höhenunterschiede der Flüssigkeitsspiegel in den verschiedenen Vorratsflaschen die Tropfenzahl deutlich veränderte. Es muß also dafür gesorgt werden, daß beim Umschalten von einer auf die andere Vorratsflasche die betreffenden Flüssigkeitsspiegel die gleiche Höhe haben.

Auch die Druckhöhe muß berücksichtigt werden. Obwohl der Flüssigkeitsspiegel im Verlaufe eines Versuches kaum merklich absinkt, ist doch darauf zu achten, daß die Druckhöhe möglichst konstant bleibt.

In unseren Versuchen erwies sich die Einstellung eines Überdruckes von 30 bis 35 cm am günstigsten; die Tropfenzahl betrug bei dieser Höhe mindestens 15 und höchstens 25 pro Minute.

Da die Arterienkanüle ein kleines Lumen hat, so verstopft sie sich leicht mit kleinen Partikeln, die gelegentlich aus alten Ringerlösungen ausfallen oder sich von den Gummischläuchen ablösen. Daher muß streng darauf geachtet werden, daß die Ringerlösung völlig klar ist und daß einwandfreie Gummischläuche benutzt werden.

Es ist ferner darauf zu achten, daß die Wasserstoffionenkonzentration der Versuchsflüssigkeit gleich der der Vergleichsflüssigkeit ist, da jede Abweichung des $p_H$-Wertes die Gefäßweite verändert.

Um die Wirkung von Theophyllin und seiner Kombinationspräparate in bezug auf periphere Gefäßerweiterung kennen zu lernen, war eine Reihe von Versuchen notwendig. Bei den folgenden Angaben über die gewonnenen Untersuchungsergebnisse wurden stets je drei Versuche mit den einzelnen Substanzen näher geschildert.

## Versuchsergebnisse.

Zwecks Feststellung der Wirkung von Theophyllin auf die Gefäße überhaupt wählten wir als einleitenden Versuch reines Theophyllin, das zu 20 mg% in der von uns verwandten Ringerlösung gelöst war.

Nachdem das präparierte Kaninchenohr (wie oben beschrieben) fertig zum Versuch mittels eines Gummischlauches an die Apparatur angschlossen war, wurde das Präparat durch Öffnen des Hahnes, der zur Flasche mit reiner Ringerlösung führt, so lange durchspült, bis eine konstante

Tropfenzahl erreicht war. Das Zählen der Tropfen geschah bei unseren Versuchen mit Hilfe einer Stoppuhr. Nach sechs Minuten war eine konstante Tropfenzahl von 23 pro Minute erreicht. Nach Umschalten auf die Flasche 2, die 20 mg% reines Theophyllin auf 200 ccm der Ringerlösung enthielt, vermehrte sich die Tropfenzahl in wenigen Minuten bis auf 27½ pro Minute. Nach Zurückschalten auf die Flasche 1 (normale Ringerlösung 200 ccm) ging die Tropfenzahl langsam wieder auf den Normwert (23 pro Minute) zurück (s. Tabelle 1).

Tabelle 1. Reines Theophyllin 20 mg%.

| | Nach Minuten | Tropfenzahl pro Minute |
|---|---|---|
| Ringerlösung normal (200 ccm) | 1 | 20 |
| | 3 | 23 |
| | 6 | 23 |
| Nach Umschalten auf Flasche 2 | | |
| (20 mg% reines Theophyllin/200 ccm Ringerlösung) | 1 | 24 |
| | 3 | 25 |
| | 5 | 27 |
| | 8 | 27½ |
| | 10 | 27½ |
| Zurückschalten auf Flasche 1 (Ringerlösung normal) | 1 | 28 |
| | 3 | 27½ |
| | 6 | 26 |
| | 9 | 24 |
| | 12 | 23 |

Es ergibt sich aus Tabelle 1, daß Theophyllin auf die Gefäße peripher eine erweiternde Wirkung ausübt.

## Novophyllin.

In weiteren Versuchen wurde die Wirkung an Novophyllin erprobt, einem Präparat, das

72% Theophyllin,
18% Äthyendiamin und
10% Luminal

enthält und als Diuretikum und gefäßerweiterndes Mittel empfohlen wird.

Wir stellen zunächst eine Verdünnung des Präparates im Verhältnis 1 : 10 mit physiologischer Kochsalzlösung her, so daß also 1,0 ccm der Verdünnung — 72 mg Theophyllin entspricht. Zur Untersuchung kamen 0,6 ccm = 43,2 mg Theophyllin, die zu 200 ccm Ringerlösung zugesetzt wurden.

In den folgenden drei Versuchen befanden sich also:

in Flasche 1: 200 ccm reine Ringerlösung,

in Flasche 2: 43,2 mg Theophyllin als Novophyllin auf 200 ccm Ringerlösung (s. Tabelle 2, 3, 4).

Tabelle 2.

| | Nach Minuten | Tropfenzahl pro Minute |
|---|---|---|
| Ringerlösung normal (200 ccm) | 1 | 20 |
| | 3 | 21 |
| | 5 | 21 |
| Nach Umschalten auf Flasche 2 (43,2 mg Novophyllin/200 ccm Ringerlösung) | 1 | 21 |
| | 3 | 23 |
| | 5 | 24 |
| | 8 | 25 |
| | 12 | 27 |
| | 14 | 27 |
| Zurückschalten auf Flasche 1 (Ringerlösung normal) | 1 | 26 |
| | 3 | 25 |
| | 6 | 24 |
| | 9 | 23 |
| | 12 | 22 |

Ergebnis: Nach Umschalten auf Flasche 2 (43,2 mg Novophyllin/200 ccm Ringerlösung) tritt eine deutliche Vermehrung der Tropfenzahl auf (6 pro Minute).

Wir wiederholten den Versuch, indem wir einen geringeren Durchströmungsdruck einschalteten, so daß der Versuch mit einer geringeren Tropfenzahl pro Minute begann (vgl. Tabelle 3). Die Novophyllinkonzentration in der Ringerlösung der zweiten Vorratsflasche blieb die gleiche wie im vorigen Versuch (s. Tabelle 3).

Tabelle 3.

| | Nach Minuten | Tropfenzahl pro Minute |
|---|---|---|
| Ringerlösung normal (200 ccm) | 1 | 19 |
| | 3 | 19 |
| | 5 | 19 |
| Nach Umschalten auf Flasche 2 (43,2 mg Novophyllin/200 ccm Ringerlösung) | 1 | 20 |
| | 3 | 21 |
| | 5 | 22½ |
| | 8 | 23½ |
| | 12 | 27 |
| | 14 | 27 |

| | | |
|---|---|---|
| Zurückschalten auf Flasche 1 (Ringerlösung normal) | 1 | 25½ |
| | 3 | 22 |
| | 6 | 20½ |
| | 9 | 19½ |

Bei diesem Versuch erhielten wir eine noch stärkere Vermehrung der Tropfenzahl (um 8 pro Minute).

Bei einem weiteren Versuch war der angewandte Durchströmungsdruck noch geringer, so daß pro Minute 15 bis 16 Tropfen erhalten wurden. Nach Umschalten auf die Novophyllin zu 43,2 mg enthaltende Ringerlösung stieg die Anzahl der Tropfen auf 22. Die gefäßerweiternde Wirkung war also auch bei diesem Versuch sehr deutlich (vgl. Tabelle 4).

Tabelle 4.

| | Nach Minuten | Tropfenzahl pro Minute |
|---|---|---|
| Ringerlösung normal (200 ccm) | 1 | 16 |
| | 3 | 15½ |
| | 5 | 16 |
| Nach Umschalten auf Flasche 2 (43,2 mg Novophyllin/200 ccm Ringerlösung) | 1 | 16½ |
| | 3 | 16 |
| | 5 | 18 |
| | 8 | 20 |
| | 12 | 21½ |
| | 15 | 22 |
| Zurückschalten auf Flasche 1 (Ringerlösung normal) | 1 | 21 |
| | 3 | 19½ |
| | 5 | 18 |
| | 7 | 17½ |
| | 9 | 16½ |

Ergebnis nach drei Versuchen mit Novophyllin: Nach Durchströmung des Kaninchenohres mit einer Ringerlösung, die 43,2 mg Novophyllin in 200 ccm enthielt, erhielten wir eine Zunahme der Tropfen um je 6, 8 und 6 (vgl. Tabelle 2, 3, 4).

### Theophyllin als Theophyllino-Natrium aceticum.

103 mg Theophyllin sind 72 mg Theophyllino-Natrium aceticum aequivalent. Es entspricht daher

1 mg Theophyllin — 1,43 mg Theophyllino-Natrium-aceticum.

Wir nahmen dieselbe Konzentration an Theoph.-Natr. acetic. wie in den vorigen Versuchen mit Novophyllin und setzten also zu 200 ccm Ringerlösung 61,8 mg Theoph.-Natr. acetic. (vgl. Tabelle 5, 6, 7).

Tabelle 5.

| | Nach Minuten | Tropfenzahl pro Minute |
|---|---|---|
| Ringerlösung normal (200 ccm) | 1 | 19½ |
| | 3 | 19½ |
| Nach Umschalten auf Flasche 2 (61,8 mg Theoph.-Natr. acetic./200 ccm Ringerlösung) | 1 | 20 |
| | 3 | 20½ |
| | 6 | 22 |
| | 9 | 22 |
| Zurückschalten auf Flasche 1 (Ringerlösung normal) | 1 | 22 |
| | 3 | 21 |
| | 6 | 20 |
| | 10 | 18½ |

Ergebnis nach Versuch 1 bzw. Tabelle 5: Nach Durchspülung des Präparates mit einer Ringerlösung, die 61,8 mg Theoph.-Natr. acetic. auf 200 ccm enthielt, ergab sich eine Zunahme der Tropfenzahl um 3.

Wie in den vorigen Versuchen mit Novophyllin änderten wir auch hier den Durchspülungsdruck, so daß die folgenden Versuche mit einer entsprechend verschiedenen Tropfenzahl begannen (vgl. Tabelle 6 und 7):

| | Tabelle 6 | | Tabelle 7 | |
|---|---|---|---|---|
| | Nach Min. | Tropfen pro Min. | Nach Min. | Tropfen pro Min. |
| Ringerlösung normal (200 ccm) | 1 | 20 | 1 | 15 |
| | 3 | 20½ | 3 | 16 |
| | 5 | 20½ | 5 | 15 |
| Nach Umschalten auf Flasche 2 (61,8 mg Theoph.-Natr. acet./200 ccm Ringerlösung) | 1 | 21 | 1 | 15½ |
| | 3 | 21½ | 3 | 16 |
| | 6 | 22 | 6 | 18 |
| | 9 | 22 | 9 | 18 |
| | 12 | 23 | 12 | 18½ |
| | 15 | 23 | | |
| Zurückschalten auf Flasche 1 (Ringerlösung normal) | 1 | 24 | 1 | 18 |
| | 3 | 23 | 3 | 17 |
| | 6 | 22 | 5 | 16 |
| | 9 | 22 | 8 | 15 |
| | 12 | 21 | | |
| | 15 | 20 | | |

Ergebnis: Nach Durchspülung des Kaninchenohres mit einer Ringerlösung, die 61,8 mg Theoph.-Natr. acet. in 200 ccm enthielt, trat ebenfalls eine Zunahme der Tropfenzahl ein; doch war diese etwas geringer als bei den Versuchen mit Novophyllin (Zunahme der Tropfenzahl um 3, 3 und 3).

## Äthylendiamin.

Nach den bisherigen Untersuchungsergebnissen schien es denkbar, daß das in Novophyllin enthaltene Äthylendiamin die Gefäßwirkung des Theophyllin verstärkt. Auch der — relativ kleine — Gehalt an Luminal könnte vieleicht die Gefäßwirksamkeit erhöhen. Wir nahmen daher einige Durchströmungsversuche mit Äthylendiamin oder mit Luminalzusätzen zur Ringerlösung vor. Nach der Angabe der herstellenden Firma (Desitin-Werke) sind

in 1 ccm Novophyllin: ≒ 720 mg Theophyllin
180 mg Äthylendiamin
100 mg Luminal

enthalten. Die von uns bei den Versuchen mit Novophyllin zugesetzte Menge dieses Präparates (0,6 ccm einer Verdünnung 1:10 auf 200 ccm Ringer) enthält also:

43,2 mg Theophyllin
10,8 mg Äthylendiamin
6 mg Luminal.

Wir setzten in einigen Versuchen 10,8 mg Äthylendiamin zu 200 ccm Ringerlösung. Bei diesen Versuchen schalteten wir noch eine dritte Flasche ein, die die Hälfte dieser Konzentration enthielt und gelangten zu folgenden Ergebnissen (vgl. Tabelle 8 und 9).

*Tabellen zur Untersuchung von 5,4 mg bzw. 10,8 mg Äthylendiamin.*

Flasche 1: 200 ccm Ringerlösung
Flasche 2: 5,4 mg Äthylendiamin/200 ccm Ringerlösung
Flasche 3: 10,8 mg Äthylendiamin/200 ccm Ringerlösung.

| | Tabelle 8 | | Tabelle 9 | |
|---|---|---|---|---|
| | Nach Min. | Tropfen pro Min. | Nach Min. | Tropfen pro Min. |
| Flasche 1 (200 ccm Ringer) | 1 | 25 | 1 | 23 |
| | 3 | 25 | 3 | 23 |
| Nach Umschalten auf Flasche 2 | | | | |
| (5,4 mg Äthylendiamin/200 ccm Ringer) | 1 | 25 | 1 | 23 |
| | 3 | 25½ | 3 | 22½ |
| | 5 | 25 | 5 | 23 |
| | 8 | 25 | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Nach Umschaltung auf Flasche 3 | | | | |
| (10,8 mg Äthylendiamin/200 ccm Ringer) | 1 | 26 | 1 | 23 |
| | 3 | 26 | 3 | 23½ |
| | 5 | 26½ | 5 | 24½ |
| | 8 | 26½ | 8 | 24½ |
| Zurückschalten auf Flasche 1 | | | | |
| (200 ccm Ringer) | 1 | 26 | 1 | 24 |
| | 3 | 25½ | 3 | 23 |
| | 5 | 25 | 5 | 23 |

Das Ergebnis dieser zwei Versuche ist also, daß nach Durchspülung des Gefäßpräparates mit einer Ringerlösung, die 5,4 mg bzw. 10,8 mg Äthylendiamin auf 200 ccm Ringerlösung enthält, praktisch keine Zunahme der Tropfenzahl erfolgt ist (1 bzw. 1½).

Bei Versuchen, bei denen wir 20 mg Äthylendiamin zu 200 ccm Ringerlösung zusetzten, trat eine sehr geringe Tropfenvermehrung (um 2 pro Minute) auf.

## Luminal.

In weiteren Versuchen prüften wir, ob Luminal einen Einfluß auf die Gefäßweite am isolierten Kaninchenohr auszuüben vermag. Der geringe Gehalt von nur 6 mg (siehe oben) in der von uns der Ringerlösung zugesetzten Luminalmenge wirkte nach einigen Versuchen noch nicht gefäßerweiternd. Wenig höhere Konzentrationen (10 mg bzw. 20 mg Luminal/200 ccm Ringer) brachten dagegen eine leichte Zunahme der Tropfenzahl hervor (vgl. Tabelle 10 und 11).

*Tabellen zur Untersuchung von 10 mg bzw. 20 mg Luminal.*

Tabelle 10

| | Nach Minuten | Tropfenzahl pro Minute |
|---|---|---|
| Ringerlösung normal (200 ccm) | 1 | 16½ |
| | 3 | 13½ |
| | 5 | 14 |
| | 8 | 14 |
| Nach Umschalten auf Flasche 2 | | |
| (10 mg Luminal/200 ccm Ringer) | 1 | 13½ |
| | 3 | 14 |
| | 5 | 14 |
| | 7 | 13½ |
| | 9 | 14½ |
| | 12 | 14½ |

| | | |
|---|---|---|
| Zurückschalten auf Ringerlösung normal (200 ccm) | 1 | 14 |
| | 3 | 13½ |
| | 6 | 13 |
| | 10 | 12½ |

Tabelle 11.

| | Nach Minuten | Tropfenzahl pro Minute |
|---|---|---|
| Ringerlösung normal (200 ccm) | 1 | 18½ |
| | 3 | 19 |
| | 5 | 19 |
| | 7 | 19 |
| Nach Umschalten auf Flasche 2 (20 mg Luminal/200 ccm Ringer) | 1 | 19 |
| | 3 | 20 |
| | 5 | 21 |
| | 8 | 21 |
| | 10 | 21 |
| Zurückschalten auf Ringerlösung normal (200 ccm) | 1 | 21½ |
| | 3 | 21 |
| | 5 | 20 |
| | 7 | 19 |

Ergebnis: Nach Durchspülung des Gefäßpräparates mit einer Ringerlösung, die 10 mg Luminal auf 200 ccm enthält, erfolgte praktisch keine Zunahme der Tropfenzahl (siehe Tabelle 10); dagegen erhielten wir bei einer höheren Konzentration (20 mg Luminal/200 ccm Ringer) eine Zunahme der Tropfenzahl um 2 pro Minute.

## Blutdruckmessungen.

Da die bisher beschriebenen Versuche am isolierten Kaninchenohr eine gewisse leichte Überlegenheit des Äthylendiamin und Luminal neben Theophyllin enthaltenden Novophyllins gegenüber dem reinen Theophyllin bzw. Theophyllino-Natrium aceticum ergeben hatten, wurde in weiteren Versuchen geprüft, ob auch am ganzen Tier ein Unterschied in der Wirkung dieser Präparate hinsichtlich des Blutdruckes besteht.

In der Literatur ist hierüber bisher nichts bekannt. Zudem wurde die Wirkung des Theophyllins auf den Blutdruck bisher pharmakologisch nur fehr selten geprüft (vgl. Heffters Handbuch der experimentellen Pharmakologie, „Die Purinderivate").

Unsere Versuche wurden an mit Urethan narkotisierten Katzen und Kaninchen vorgenommen.

Es wurden bei den Tieren zunächst die Karotis und die Jugularvene freipräpariert; in die Karotis wurde eine Glaskanüle eingebunden und diese mit einem Quecksilbermanometer verbunden. In die Vene wurde

eine verschließbare Metallkanüle eingeführt, die zur Injektion der zu untersuchenden Lösungen diente.

Der erste Versuch wurde an einem Kaninchen ausgeführt (vgl. Tabelle 12).

Tabelle 12.

Kaninchen, Gewicht: 3000 g

| Substanz | Blutdruck in mm Hg vor Inj. | Blutdruck in mm Hg nach Inj. | Wirkung |
|---|---|---|---|
| 2 ccm Luminal inj. (0,25%ig) . . . . . | 120 | 120 | — |
| 5 ccm Luminal inj. (0,25%ig) . . . . . | 120 | 120 | — |
| 2 ccm Theoph. natr. acet. inj. (1%ig) . . . . . | 120 | 110 | ger. Senkung für etwa 15 Min. |
| 4,2 ccm Theoph. natr. acet. inj. (1%ig) . . . . . | 120 | 100 | |
| 1 ccm Novophyllin in Lösung 1 : 50 inj . . | 108 | 108 | — |
| 2 ccm Novophyllin inj. . . | 108 | 100 | ger. Senkung für 15—20 Minuten |
| 2,5 ccm Novophyllin inj. . | 105 | 85 | ! |

Ergebnis: Aus diesem Versuch geht hervor, daß Luminal in kleinen Dosen keine Wirkung auf den Blutdruck ausübt. Theophyllino-Natrium aceticum und Novophyllin dagegen wirken in den angewandten Dosen blutdrucksenkend.

Weitere Versuche wurden an Katzen unternommen. Die Methodik war dieselbe wie oben beschrieben( vgl. Tabelle 13).

Tabelle 13.

Katze, Gewicht: 2400 g

| Substanz | Blutdruck in mm Hg vor Inj. | Blutdruck in mm Hg nach Inj. | Wirkung |
|---|---|---|---|
| 0,5 ccm Novophyllin inj. (1 : 5 verdünnt) . . . . | 100 | 60 | deutl. Senkung für 45 Minuten |
| 103 mg Theoph. natr. acet. inj. (gelöst in 5,0 ccm physiol. NaCl) . . . . | 95 | 65 | deutl. Senkung für etwa 35 Min. |

Der Versuch zeigt, daß die blutdrucksenkende Wirkung von Novophyllin etwas stärker als die der äquivalenten Menge von Theophyllino-Natrium aceticum ist. Der Unterschied ist jedoch nicht groß, wie weitere Versuche an Kaninchen und Katzen zeigten. Hiebei stellte sich auch heraus, daß Äthylendiamin erst bei intravenöser Injektion verhältnismäßig großer Mengen blutdrucksenkend wirkt. Eine Senkung um etwa 20 mm Hg für etwa zehn Minuten tritt bei 2,5 bis 3 kg schweren Katzen bei Injektion von 0,5 ccm des zehnfach mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnten Äthylendiamins ein.

## Zusammenfassung.

1. Die Versuche am isolierten Kaninchenohr ergaben, daß Theophyllin peripher gefäßerweiternd wirkt. Hierbei zeigte ein Handelspräparat, das Theophyllin in Äthylendiamin gelöst und einen kleinen Zusatz von Luminal enthält, eine etwas stärkere gefäßerweiternde Wirkung als äquivalente Mengen von Theophyllino-Natrium aceticum.

2. Äthylendiamin und Luminal zeigen in niedrigen Konzentrationen praktisch keine Wirkung auf die Gefäße des isolierten Kaninchenohres.

3. Versuche an Katzen und Kaninchen in Urethannarkose zeigten, daß Theophyllinpräparate bei intravenöser Injektion bereits in niedrigen Dosen eine zwar leichte, aber verhältnismäßig lang anhaltende Blutdrucksenkung bewirken.

4. Äthylendiamin und Luminal haben bei intravenöser Injektion in kleinen Dosen keinen Einfluß auf den Blutdruck.

Nach Beendigung der Arbeit ist es mir ein Bedürfnis, Herrn Dozent Dr. H. A. Oelkers für die Überlassung des Themas und die bereitwillige Hilfe bei den Untersuchungen meinen ergebensten Dank hiermit zum Ausdruck zu bringen.

## LEBENSLAUF.

Am 3. September 1911 wurde ich als Sohn des Bauführers J. Hocke und dessen Ehefrau Mathilde, geb. Schlich, in Saarlautern geboren. Von Ostern 1921 bis Ostern 1930 besuchte ich die Oberrealschule in Worms a. Rh.

Nach einer dreijährigen Tätigkeit bei der Landespolizei in Hamburg, die ich infolge einer Verletzung aufgab, widmete ich mich 1934 dem Studium der Zahnheilkunde. Im Herbst 1938 erhielt ich meine Approbation.

Hans Hocke.